

癌細胞の静脈内持続注入による肺転移形成に関する 実験的研究

著者	須田 秀一
号	1373
発行年	1981
URL	http://hdl.handle.net/10097/19441

氏 名（本籍） す だ ひで いち
須 田 秀 一

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 1 3 7 3 号

学位授与年月日 昭 和 5 6 年 9 月 9 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

最 終 学 歴 昭 和 4 8 年 3 月
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 癌細胞の静脈内持続注入による肺転移形成に
関する実験的研究

（主 査）

論文審査委員 教授 仲 田 祐 教授 佐 藤 春 郎

教授 笹 野 伸 昭

論文内容要旨

研究目的

癌の肺転移形成が脈管内に常時流入する癌細胞によるのか、または一時に大量流入する癌細胞によるのかに関して、基礎的にも、臨床的にも極めて興味ある問題であるが不明な点が多い。今回、腫瘍細胞を静脈内に持続的に少数宛注入する新しい方式による肺転移を作製して、1回注入する従来の方法による肺転移と比較し、検討した。

方法

呑竜ラット（♂ 100 ～ 150 g）を用い、移植腫瘍は吉田肉腫および腹水肝癌 AH 7974 を用いた。純培養状態の腹水腫瘍細胞を入れた Osmotic Minipump を皮下に埋没し、シリコンチューブに接続し、頸静脈に挿入固定し、持続的に腫瘍細胞を少数宛静脈内に移行させ、肺転移を作製した。Osmotic Minipump より注入されたと推定された同数の腫瘍細胞を尾静脈から1回注入して、肺転移を作製し対照とした。これらの動物を経時的に屠殺して、臓器を取り出し、標本を作製して転移の状態を検索した。

成績

(1) 腫瘍細胞を客れた Osmotic Minipump を皮下組織に埋没して、チューブで頸静脈に連結すると、腫瘍細胞が持続的に静脈内に注入され、約3日間にわたって、総計14万個の viability を有する腫瘍細胞を移植することが可能であった。

(2) 吉田肉腫移植群：移植後7日屠殺ラットの肺で、肉眼的には、持続群で7頭中2頭に小結節を認め、1回群では7頭全例にびまん性に転移を認めた。組織学的には、全例転移陽性で、持続群では結節性に細血管周囲での増殖が認められ、血管気管支周囲間質に及んでいるものが一部でみられた。1回群では、全例にびまん性細血管周囲増殖像がみられ、血管気管支周囲間質に拡がっていた。これら組織標本 1 cm³ 当りの顕微鏡的肺転移巣数は、持続群で 3.9 個、1回群で 21.5 個であった。肺以外の臓器への転移は両群共認められ、持続群では結節性転移であったが、1回群ではびまん性に転移が認められた。移植後10日屠殺ラットの肺転移は組織標本上7日屠殺群と同様の所見であったが、一部では、さらに周囲へ進展している像がみられた。これら組織標本 1 cm³ 当りの転移巣数は、持続群で 5.5 個、1回群で 24.1 個であった。肺以外の臓器への転移は、持続群で結節性に、1回群ではびまん性に、肝・腎・副腎等に認められた。

(3) AH 7974 移植群：移植後8日屠殺ラットでは、両群共に肉眼的肺転移はみられなかった。

組織学的には、持続群では7頭全例に血管内に腫瘍細胞がフィブリン様物質を伴って栓塞している像が認められ、1回群では7頭全例に細血管周囲に、ほぼ同大の結節性の転移増殖が認められた。これら組織標本1cm³当りの転移巣数は持続群で2.1個であり、1回群で68.0個であった。移植後15日屠殺ラットでは、持続群で6頭中1頭に肉眼的小結節1個認め、1回群では6頭全例に結節性転移が認められた。組織学的には肺転移が全例に認められ、持続群では細血管周囲増殖ないし細血管内栓塞像がみられ、1回群では細血管周囲間質に多数の転移結節を形成し、血管気管支周囲間質に拡がっていた。これら組織標本1cm³当りの転移巣数は、持続群で4.9個であり、1回群で85.0個であった。肺以外の臓器への転移は両群共認められなかった。

結 果

腫瘍細胞を持続注入移植した群と1回注入移植した群の間に転移巣の数に著明な差が認められた。この転移形成の差は肺へ到達する腫瘍細胞数の差が関係し、単位時間に肺血管へ流入する腫瘍細胞数が、ある閾値を越すと栓塞して転移を形成し、腫瘍細胞数が閾値以下では、転移を形成しにくいことによると推察された。

AH 7974 移植群では、肺以外の臓器に転移がなく、吉田肉腫移植群では、肺および他臓器転移が多かった。これは、腫瘍には、肺末梢血管を通過する時に変性、死滅するものと、そうでないものがあることを示唆し、後者は通過して循環するうちに変性し、又宿主側の免疫能によって死滅することが推察された。

原発巣より少数の腫瘍細胞の血中への流入は転移形成に至りにくいと判断された。

審 査 結 果 の 要 旨

癌が肺転移を形成する場合、一度に大量の腫瘍細胞が流血中に入って転移を形成するのか、くりかえし流血中に入った腫瘍細胞が転移を形成するのか、基礎的、並びに臨床的に極めて興味ある問題である。肺転移に関する基礎的報告の多くは、前者に相当し、少数ずつ腫瘍細胞を持続的に注入移植する後者のモデル実験に関する報告は今迄みられなかった。著者は、静脈内に腫瘍細胞を持続的に少数ずつ注入する、全く新しい方法を開発して、これを用いて、肺転移を作製し、転移形成機構について解明を試みた。

本論文では、まず基礎実験で、動物皮下組織内で、Osmotic Minipump に容れた腫瘍細胞が接続チューブを経て、頸静脈内に約3日間にわたって、少数ずつ注入され、総計14万個の Viability を有する腫瘍細胞を移植可能であることを示した。生物学的性質の異なる、吉田肉腫と A H 7974 を用い、腫瘍細胞を持続的に肺に注入移植し、同量の腫瘍細胞を1回に注入移植した群の肺転移と比較した。腫瘍細胞の持続注入移植群と、1回注入移植群の肺における転移部位に差はみられなかったが、転移巣の数では著明に差が認められ、持続注入移植群で著明に少なかった。この成績は、肺転移形成には、単位時間に肺に到達する腫瘍細胞の数が関係し、単位時間に肺血管に流入する腫瘍細胞数がある閾値を越すと栓塞して定着し転移巣となり、腫瘍細胞数が閾値以下の場合には、転移を形成しにくいことを示していた。この成績から、原発巣から少数ずつ血中へ流入する腫瘍細胞は、転移を形成し難いことが明らかにされた。さらに、得られた成績は、最近転移形成に関して問題となっている、凝固線溶系の関与については否定的で、腫瘍細胞が細血管に栓塞または通過する際に生ずる、微小循環系の擾乱が大きく関係していることが示唆された。

以上の如く、本研究は、ユニークな実験方法を駆使して、癌の肺転移形成に関して新しい知見を加え、転移機序の解明に大きく寄与するものであり、学位に値する。